

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis 875 mg/125 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab amoksitsilliintrihiidraati koguses, mis on võrdne 875 mg amoksitsilliiniga ja kaaliumklavulanaati, mis on võrdne 125 mg klavulaanhappega.

INN. *Amoxicillinum, Acidum clavulanicum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis 875 mg/125 mg tabletid on valged, ovaalsed, 22,2 mm x10,2 mm õhukese polümeerikattega tabletid, märgistusega 'A' ühel küljel ja '6' ning '5' teisel küljel, poolitusjoonega nende kahe vahel.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Amoksitsilliini ja klavulaanhappe kombinatsioon on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1):

- Äge bakteriaalne sinusiit (adekvaatselt diagnoositud).
- Äge keskkõrvapõletik.
- Kroonilise bronhiidi ägenemine (adekvaatselt diagnoositud).
- Olmetekkene pneumoonia.
- Tsüstiit.
- Püelonefriit.
- Naha ja pehmete kudede infektsioonid, nt tselluliit, loomahammustused, raskekujuline hambaabstsess koos leviva tselluliidiga.
- Luu- ja liigeseinfektsioonid, eriti osteomüeliit.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Annuseid väljendatakse amoksitsilliin/klavulaanhappe sisalduse alusel, välja arvatud juhtudel kui need on antud üksikkomponendi kohta.

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis'e annus valitakse vastavalt infektsioonile ja sõltub järegevast:

- Arvatavad patogeenid ja nende tundlikkus antibakteriaalsete ravimite suhtes (vt lõik 4.4)
- Infektsiooni raskus ja asukoht

– Patsiendi vanus, kehakaal ja neerufunktsioon, nagu järgnevalt näidatud.

Vajadusel kasutatakse alternatiivseid amoksitsilliin/klavulaanhappe ravimvorme (nt suurem amoksitsilliini annus ja/või erinevas vahekorras amoksitsilliini ja klavulaanhappe sisaldus) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga  $\geq 40$  kg annab Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis'e see ravimvorm ööpäevase koguanuse 1750 mg amoksitsilliini ja 250 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse kaks korda ööpäevas ning 2625 mg amoksitsilliini ja 375 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse kolm korda ööpäevas. Lastele kehakaaluga  $< 40$  kg annab Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis'e see ravimvorm, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele, maksimaalse ööpäevase annuse 1000...2800 mg amoksitsilliini ja 143...400 mg klavulaanhapet. Kui vajalikuks osutub suurema ööpäevase annuse kasutamine, on soovitatav valida mõni teine amoksitsilliin/klavulaanhappe ravimvorm, et vältida klavulaanhappe asjatult suurte ööpäevaste annuste manustamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ravi kestus oleneb patsiendi reaktsioonist ravile. Mõned infektsioonid (nt osteomüeliit) vajavad pikemat ravi. Ravi ei tohi kesta kauem kui 14 päeva ilma ravikuuri hindamiseta (vt lõik 4.4 pikema ravikuuri osas).

#### Täiskasvanud ja lapsed $\geq 40$ kg

Soovitavad annused

- tavaline annus (kõikidel näidustustel): üks Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis 875/125 mg tablett kaks korda ööpäevas
- suuremad annused (eriti selliste infektsioonide korral, nagu otiit, sinusiit, alumiste hingamisteede ja kuseteede infektsioonid): üks Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis 875 mg/125 mg tablett kolm korda ööpäevas.

#### Lapsed $< 40$ kg

Laste ravimisel võib kasutada Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis'e tablette või amoksitsilliin/klavulaanhappe suspensiooni (suukaudse suspensiooni pulber pudelis või kotikeses).

Soovitavad annused:

- 25 mg/3,6 mg/kg ööpäevas kuni 45 mg/6,4 mg/kg ööpäevas jagatuna kaheks annuseks.
- kuni 70 mg/10 mg/kg ööpäevas jagatuna kaheks annuseks võib kaaluda teatud infektsioonide korral (nt otiit, sinusiit ja alumiste hingamisteede infektsioonid).

Puuduvad kliinilised andmed amoksitsilliin/klavulaanhappe 7:1 vahekorras ravimvormide manustamise kohta suuremates annustes kui 45 mg/ 6,4 mg/kg ööpäevas alla 2-aastastel lastel.

Puuduvad kliinilised andmed amoksitsilliini/ klavulaanhappe 7:1 vahekorras ravimvormide manustamise kohta alla 2-kuu vanustel lastel. Soovitusi annustamise kohta selles vanuserühmas ei ole võimalik seetõttu anda.

#### Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

#### Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik patsientidel, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on suurem kui 30 ml/min.

Patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, amoksitsilliin/klavulaanhappe preparaate vahekorras 7:1 ei soovitata, kuna annuse kohandamise kohta soovitus puuduvad.

#### Maksakahjustus

Annustada ettevaatlikult ja maksafunktsiooni tuleb regulaarselt jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

## **Manustamisviis**

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis't võetakse suukaudselt.

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis't võetakse toidukorra alguses, et vähendada võimalikke seedetrakti kõrvaltoimeid ja soodustada amoksisilliin/klavulaanhappe imendumist.

Ravi võib alustada parenteraalselt vastavalt amoksisilliin/klavulaanhappe intravenoosse ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõttele ja jätkata suukaudse preparaadiga.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete, mistahes penitsilliin-antibiootikumide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Anamneesis raskekujuline kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaksia) teiste beetalaktaam antibiootikumide suhtes (nt tsefalosporiin, karbapeneem või monobaktaam).

Anamneesis ikterus/maksakahjustus, mis oli põhjustatud amoksisilliin/klavulaanhapest (vt lõik 4.8).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Enne ravi algust amoksisilliin/klavulaanhappega tuleb hoolikalt uurida varasemaid ülitundlikkuse reaktsioone penitsilliinide, tsefalosporiinide või teiste beetalaktaamide suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Patsientide ravimisel penitsilliiniga on esinenud tõsiseid ja üksikuid fataalselt lõppenud ülitundlikkuse reaktsioone (sh anafülaktoidsed ja rasked nahareaktsioonid). Nimetatud reaktsioonid esinevad tõenäolisemalt patsientidel, kellel on anamneesis ülitundlikkus penitsilliini suhtes ja atoopilistel indiviididel. Allergilise reaktsiooni ilmnemisel tuleb ravi amoksisilliin/klavulaanhappega koheselt lõpetada ja määrata sobiv alternatiivne ravi.

Juhul, kui infektsiooni põhjustavad amoksisilliini suhtes tundlik(ud) mikroorganism(id), tuleks kaaluda võimalust amoksisilliin/klavulaanhappe asemel kasutada amoksisilliini kohalikele juhenditele vastavalt.

See amoksisilliin/klavulaanhappe ravimvorm ei sobi kasutamiseks, kui eeldatav patogeen on vähenenud tundlikkusega või resistentne beetalaktaami sisaldavate ainete suhtes, mida ei vahenda klavulaanhappe poolt inhibeerimise suhtes tundlikud beetalaktamaasid. See ravim ei sobi penitsilliini suhtes resistentse *S. pneumoniae* raviks.

Patsientidel, kellel on neerukahjustus või kes võtavad ravimit suurtes annustes, võivad esineda krambid (vt lõik 4.8).

Amoksisilliin/klavulaanhappe kasutamisest tuleb hoiduda infektsioosse mononukleoosi kahtlusega patsientidel, kuna neil võib amoksisilliinravi tagajärjel tekkida morbilliformne lööve.

Amoksisilliini samaaegsel kasutamisel allopurinooliga suureneb allergiliste nahareaktsioonide tekkimise oht.

Pikaajaline kasutamine võib mõnikord põhjustada resistentsete mikroorganismide teket.

Ravi algusjärgus esinev palavik koos mädavillilise generaliseerunud erütreemiga võib olla ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (*acute generalised exanthemous pustulosis* – AGEP) sümptom (vt lõik 4.8). Nimetatud reaktsiooni korral tuleb ravi Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis'ega katkestada ja igasugune edaspidine ravi amoksisilliiniga on vastunäidustatud.

Amoksisilliin/klavulaanhapet tuleb kasutada ettevaatlikult maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksa kõrvaltoimeid on täheldatud eeskätt meessoost ja eakatel patsientidel ning need võivad olla seotud pikemaajalise raviga. Selliseid kõrvaltoimeid on laste puhul kirjeldatud väga harva. Kõikides vanuserühmades kirjeldatakse selliseid tunnuseid ja sümptomeid tavaliselt ravikuuri ajal või vahetult selle järel, kuid mõnedel juhtudel tekivad kaebused alles mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Sellised kaebused üldjuhul taanduvad. Maksa kõrvaltoimed võivad olla rasked ning äärmiselt harvadel juhtudel on need lõppenud surmaga. Need esinesid peaaegu alati patsientidel, kellel esines tõsine põhihaigus või kes võtsid samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt kahjustasid maksafunktsiooni (vt lõik 4.8).

Antibiootikumidega seotud koliidi tekkest on teatatud peaaegu kõikide antibiootikumide puhul, kaasa arvatud amoksitsilliin, ning selle raskusaste on olnud kerge kuni eluohtlik (vt lõik 4.8). Seetõttu on oluline seda diagnoosi arvesse võtta, kui patsiendil tekib kõhulahtisus mis tahes antibiootikumi võtmise ajal või pärast seda. Juhul, kui antibiootikumiravist tingitud koliit peaks tekkima, tuleb ravi amoksitsilliin/klavulaanhappega kohe lõpetada, arsti poole pöörduda ja sobiva raviga alustada. Peristaltikat pärssivad ravimid on sellises olukorras vastunäidustatud.

Pikemaajalise ravi käigus soovitatakse perioodiliselt kontrollida organsüsteemide funktsioone, kaasa arvatud neeru-, maksa- ja hemotopoeetiline funktsioon.

Protrombiiniaja pikenemist on amoksitsilliin/klavulaanhappe ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Samaaegselt antikoagulante võtvaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Suukaudsete antikoagulantide annuse kohandamine võib olla vajalik soovitud antikoagulatiivse toime hoidmiseks (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Neerukahjustusega patsientidel kohandatakse annust vastavalt kahjustuse astmele (vt lõik 4.2).

Vähenenud diureesiga patsientidel on väga harva teatatud kristalluuria tekkest, seda peamiselt parenteraalse ravi korral. Kui amoksitsilliini manustatakse suurtes annustes, on soovitatav juua piisavas koguses vedelikku ning ka diurees peaks olema piisav, et vältida amoksitsilliinist põhjustatud kristalluuriat. Põie kateetriga patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida kateetri läbitavust (vt lõik 4.9).

Amoksitsilliinravi ajal tuleb uriinis glükoositaseme määramiseks kasutada ensümaatilist glükoosoksüdaasi meetodit. Mitte-ensümaatiline meetod võib anda valepositiivse reaktsiooni.

Klavulaanhape ravimis Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis võib põhjustada IgG ja albumiini mittespetsiifilist sidumist punaliblede membraanidega, mis annab Coombs'i testis valepositiivse reaktsiooni.

Positiivseid testitulemusi on saadud, kasutades Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testi patsientidel, kes võtsid amoksitsilliin/klavulaanhapet ja kellel hiljem *Aspergillus* infektsiooni ei tuvastatud. On täheldatud mitte-*Aspergillus* polüsahhariidide ja polüfuranooside ristreaktsioone Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testis. Seetõttu tuleb amoksitsilliin/klavulaanhapet võtvate patsientide positiivseid teste tõlgendada ettevaatusega ja kinnitada teiste diagnostiliste meetodite abil.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### Suukaudsed antikoagulandid

Suukaudseid antikoagulante ja penitsilliinantibiootikume on praktikas kasutatud laialdaselt, ilma nende koosmõju täheldamata. Siiski leidub kirjanduses viiteid rahvusvahelise normaliseeritud suhte tõusu juhtudele, kui patsiendid võtsid atsenokumarooli või varfariini ja neile määrati ravikuuri amoksitsilliiniga. Kui koosmanustamine on vajalik, tuleb protrombiiniaega või rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu jälgida amoksitsilliini lisamisel või ärajätmisel. Sealjuures tuleks suukaudsete antikoagulantide annust vajadusel kohandada (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

##### Metotreksaat

Penitsilliinid võivad vähendada metotreksaadi eritumist, mis võib põhjustada toksilisuse suurenemist.

## Probenetsiid

Samaaegne probenetsiidi kasutamine ei ole soovitatav. Probenetsiid vähendab amoksitsilliini sekretsiooni neerutuubulites. Probenetsiidi samaaegsel kasutamisel võib amoksitsilliini kontsentratsioon veres tõusta ning püsida kõrge pikema aja jooksul, mis aga ei kehti klavulaanhappe kohta.

## Mükofenolaatmofetiil

Neerutrantsplantaadiga patsientidel on teatatud aktiivse metaboliidi mükofenoolhappe (MPA) annustamiseelse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra kohe pärast ravi alustamist amoksitsilliini/klavulaanhappega. See efekt tundub vähenevat amoksitsilliin/klavulaanhappe manustamise jätkamisel ja kaob mõne päeva jooksul pärast ravi lõppu. Annustamiseelse sisalduse muutus ei pruugi täpselt näidata MPA üldise ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole siiriku funktsioonihäire kliiniliste ilmingute puudumisel mükofenolaatmofetiili annuse muutmine tavaliselt vajalik. Kombinatsioonravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on aga vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Amoksitsilliin/klavulaanhappe rasedusaegse kasutamise kohta saadaolevad piiratud andmed inimestel ei näita suurenenud riski kaasasündinud väärarengute tekkeks. Ühes uuringus naistel, kellel tekkis lootekesta enneaegne rebend, kirjeldati, et profülaktiline ravi amoksitsilliin/klavulaanhappega võib olla seotud suurenenud riskiga nekrotiseeriva enterokoliidi tekkeks vastsündinutel. Kasutamist raseduse ajal tuleb vältida, v.a juhul, kui arst peab seda vajalikuks.

### Imetamine

Mõlemad toimeained erituvad rinnapiima (puuduvad andmed klavulaanhappe mõju kohta rinnaga toidetavale imikule). Seega on kõhulahtisus ja limaskestade seeninfektsioonid võimalikud rinnaga toidetavatel lastel, mistõttu võib olla vaja rinnaga toitmine lõpetada. Amoksitsilliin/klavulaanhapet tohib imetamise ajal kasutada ainult siis, kui arsti otsuse kohaselt kaalub võimalik kasu üles võimalikud ohud.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski võivad tekkida kõrvaltoimed (nt allergilised reaktsioonid, pearinglus, krambid), mis võivad mõjutada võimet juhtida autot ja töötada masinatega (vt lõik 4.8).

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõige sagedamini esinevad ravimi kõrvaltoimed on kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kirjeldatud amoksitsilliin/klavulaanhappe kõrvaltoimed on jagatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa alljärgnevalt.

*Kõrvaltoimete klassifitseerimiseks on kasutatud järgmisi termineid: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).*

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Mukokutaanne kandidiaas	Sage
Resistentsete mikroorganismide vohamine	Teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Pöörduv leukopeenia (kaasa arvatud neutropeenia)	Harv
Trombotsütopeenia	Harv

Pöörduv agranulotsütoos	Teadmata
Hemolüütiline aneemia	Teadmata
Veritusaja ning protrombiiniaja pikenemine <sup>1</sup>	Teadmata
<i>Immuunsüsteemi häired<sup>10</sup></i>	
Angioneurootiline turse	Teadmata
Anafülaksia	Teadmata
Seerumtõve-laadne sündroom	Teadmata
Hüpersensitiivne vaskuliit	Teadmata
<i>Närvsüsteemi häired</i>	
Pearinglus	Aeg-ajalt
Peavalu	Aeg-ajalt
Pöörduv hüperaktiivsus	Teadmata
Krambid <sup>2</sup>	Teadmata
<i>Südame häired</i>	
Kounis sündroom	Teadmata
<i>Seedetrakti häired</i>	
Diarrhõa	Väga sage
Iiveldus <sup>3</sup>	Sage
Oksendamine	Sage
Seedehäired	Aeg-ajalt
Antibiootikumidest tingitud koliit <sup>4</sup>	Teadmata
Karuskeel	Teadmata
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
ASAT ja/või ALAT aktiivsuse suurenemine <sup>5</sup>	Aeg-ajalt
Hepatiit <sup>6</sup>	Teadmata
Kolestaatiline ikterus <sup>6</sup>	Teadmata
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused<sup>7</sup></i>	
Nahalööve	Aeg-ajalt
Pruuritus	Aeg-ajalt
Urtikaaria	Aeg-ajalt
Multiformne erüteem	Harv
Stevensi-Johnsoni sündroom	Teadmata
Toksiline epidermaalne nekrolüüs	Teadmata
Bulloosne eksfoliativne dermatiit	Teadmata
Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP) <sup>9</sup>	Teadmata
Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)	Teadmata
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Interstitsiaalne nefriit	Teadmata
Kristalluuria <sup>8</sup>	Teadmata
<sup>1</sup> Vt lõik 4.4 <sup>2</sup> Vt lõik 4.4 <sup>3</sup> Iiveldust seostatakse sageli suurte suukaudselt manustatavate annustega. Seedetrakti nähtusid võib vähendada, kui Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis't võtta toidukorra alguses <sup>4</sup> Kaasa arvatud pseudomembranoosne koliit ja hemorraagiline koliit (vt lõik 4.4) <sup>5</sup> Beetalaktaami rühma antibiootikume saanud patsientidel on täheldatud ASAT ja/või ALAT aktiivsuse mõõdukat tõusu, kuid nende leidude olulisus ei ole teada <sup>6</sup> Neid kõrvaltoimeid on täheldatud teiste penitsilliinide ja tsefalosporiinide korral (vt lõik 4.4) <sup>7</sup> Mis tahes ülitundlikkusest tingitud dermatiidi tekkides tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.4) <sup>8</sup> Vt lõik 4.9 <sup>9</sup> Vt lõik 4.4 <sup>10</sup> Vt lõigud 4.3 ja 4.4	

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See

võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### *Üleannustamise nähud ja sümptomid*

Tekkida võivad seedetrakti nähud ja vedeliku ning elektrolüütide tasakaaluhäired. Täheldatud on amoksitsilliinist põhjustatud kristalluuriat, mis võib mõningatel juhtudel põhjustada neerupuudulikkust (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega või suuri annused võtvatel patsientidel võivad esineda krambid.

Suutre intravenoosete annuste manustamisel võib amoksitsilliin sadeneda põiekateetritele. Kateetri läbitavust tuleb regulaarselt kontrollida (vt lõik 4.4).

### *Mürgistuse ravi*

Seedetrakti nähтусid võib ravida sümptomaatiliselt, pöörates tähelepanu vee/elektrolüütide tasakaalule. Amoksitsilliin/klavulaanhapet saab eemaldada vereringest hemodialüüsiga.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Penitsilliinide kombinatsioonid, k.a beetalaktamaasi inhibiitorid; ATC kood J01CR02.

#### Toimemehhanism

Amoksitsilliin on poolsünteetiline penitsilliin (beetalaktaam antibiootikum), mis pärsib bakteri rakuseina struktuuri komponendi peptidoklükaani biosünteesiks vajalikku ühte või mitut ensüümi (sageli viidatakse kui penitsilliini siduvad proteiinid, *penicillin-binding proteins*, PBP). Peptidoglükaani sünteesi pärssimine viib rakuseina nõrgenemiseni, millele tavaliselt järgneb rakk lüüs ja surm.

Amoksitsilliin on tundlik resistentsete bakterite poolt toodetud beetalaktamaasi langundava toime suhtes ja seetõttu ei toimi amoksitsilliin aktiivselt mikroorganismidele, mis neid ensüüme toodavad.

Klavulaanhape on beetalaktaam, mis struktuuri poolest sarnaneb penitsilliinidele. See inaktiveerib mõned beetalaktamaasi ensüümid, takistades seeläbi amoksitsilliini inaktiveerimist. Klavulaanhappel üksinda puudub kliiniliselt oluline antibakteriaalne toime.

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Kaks põhilist resistentsuse mehhanismi amoksitsilliin/klavulaanhappe suhtes on:

- Inaktiveerimine nende bakteriaalsete beetalaktamaaside poolt, mis klavulaanhapet ise ei pärsi, sh klassid B, C ja D.
- Penitsilliini siduvate proteiinide (PBP) muutumine, mis vähendab antibakteriaalse aine afiinsust sihtmärgi suhtes.

Bakterite või väljavoolu pumba mehhanismide läbimatus võivad põhjustada või soodustada bakteriaalset resistentsust, eriti gramnegatiivsetes bakterites.

#### Murdepunktid

Amoksitsilliin/klavulaanhappe MIC murdepunktid määrab Antimikroobse Tundlikkuse Testimise Euroopa Komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST).

Mikroorganism	Tundlikkuse murdepunktid (mikrogrammi/ml)		
	Tundlik	Vahepealne	Resistentne
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Koagulaasnegatiivsed stafülokokid <sup>2</sup>	≤ 0.25		> 0.25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0.5	1...2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Gramnegatiivsed anaeroobid <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Grampositiivsed anaeroobid <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Liigiga mitte seotud murdepunktid <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

<sup>1</sup> Väärtused kehtivad amokitsillini kontsentratsioonide kohta. Tundlikkuse testimise eesmärgil on klavulaanhappe kontsentratsiooniks fikseeritud 2 mg/l.  
<sup>2</sup> Kirjeldatud väärtused on oksatsillini kontsentratsioonid.  
<sup>3</sup> Murdepunktide väärtused tabelis põhinevad ampitsillini murdepunktidel.  
<sup>4</sup> Resistentsuse murdepunkt R>8 mg/l tagab, et kõiki resistentsusmehhanismidega isolaate kirjeldatakse kui resistentsid.  
<sup>5</sup> Murdepunktide väärtused tabelis põhinevad bensüülpenitsillini murdepunktidel.

Teatud tüvede resistentsuse esinemissagedus võib varieeruda geograafiliselt ja aja jooksul ning soovitatav on järgida kohalikke resistentsuse andmeid, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajaduse korral tuleb pöörduda eksperdi poole, kui kohalik resistentsus on sellel tasemel, et toimeaine tõhusus mõnede infektsioonide ravis on küsitav.

Sageli tundlikud liigid
Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliin-tundlik) £ Koagulaasnegatiivsed stafülokokid (metitsilliin-tundlik) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> ja teised beetahemolüütilised streptokokid <i>Streptococcus viridans</i> rühm
Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Anaeroobsed mikroorganismid <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib olla probleemiks



Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid <i>Enterococcus faecium</i> §
Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Loomupäraselt resistentsed organismid
Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Muud mikroorganismid <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Loomupärane vahepealne tundlikkus, kui omandatud resistentsumehhanism puudub. £ Kõik metitsilliiniresistentsed stafülokokid on resistentsed amoksitsilliin/klavulaanhappe suhtes. <sup>1</sup> Penitsilliin-resistentset <i>Streptococcus pneumoniae</i> 't ei tohi ravida selle amoksitsilliin/klavulaanhappe ravimvormiga (vt lõigud 4.2 ja 4.4). <sup>2</sup> Vähetundlike liikide esinemist sagedusega üle 10% on täheldatud mitmes EL riigis.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Amoksitsilliin ja klavulaanhape lahustuvad täielikult füsioloogilise pH-tasemega vesilahuses. Mõlemad komponendid imenduvad kiiresti ja hästi suukaudsel manustamisel. Suukaudsel manustamisel imendub amoksitsilliin/klavulaanhape paremini toidukorra alguses. Amoksitsilliini ja klavulaanhappe biosaadavus suukaudsel manustamisel on ligikaudu 70%. Mõlema komponendi profiilid plasmas on sarnased ja maksimaalne kontsentratsioon ( $T_{max}$ ) saavutatakse mõlema puhul ligikaudu ühe tunni möödudes.

Farmakokineetilise uuringu tulemused, milles amoksitsilliin/klavulaanhape (500 mg/125 mg tabletid kaks korda ööpäevas) manustati tühja kõhuga tervetele vabatahtlikele, on esitatud järgnevalt.

Keskmised ( $\pm$ SD) farmakokineetilised parameetrid					
Manustatud toimeaine(d)	Annus	$C_{max}$	$T_{max}^*$	AUC <sub>(0-24h)</sub>	T <sub>1/2</sub>
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
Amoksitsilliin					
AMX/CA 875/125mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,50 (1,0...2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Klavulaanhape					
AMX/CA 875/125mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25 (1,0...2,0)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 0,12
AMX-amoksitsilliin, CA-klavulaanhape					
* Mediaan (vahemik)					

Amoksitsilliini ja klavulaanhappe kontsentratsioon plasmas, mis saavutati amoksitsilliin/klavulaanhappe manustamisel on sarnane tulemustele, mis saadi eraldi amoksitsilliini või klavulaanhappe samaväärsete annuste suukaudsel manustamisel.

#### Jaotumine

Ligikaudu 25% kogu plasmas leiduvast klavulaanhapest ja 18% kogu plasmas leiduvast amoksitsilliinist seotakse valkudega.

Amoksitsilliini jaotusruumala on 0,3...0,4 l/kg ja klavulaanhappel ligikaudu 0,2 l/kg.

Intravenoosse manustamise järel on leitud amoksitsilliini ja klavulaanhapet sapipõies, kõhuõõne kudedes, nahas, rasvkoos, lihaskoes, sünoviaal- ja peritoneaalvedelikus, sapis ja mädas. Amoksitsilliin ei jaotu ühtlaselt seljaaju vedelikus.

Loomkatsetes ei leidnud kinnitus ravimi kummagi toimeaine ladestumine tähtsates kudedes. Amoksitsilliin eritub rinnapiima, nagu enamik penitsilliine. Klavulaanhappe järgi on samuti leitud rinnapiimast (vt lõik 4.6).

Amoksitsilliin ja klavulaanhape läbivad platsentaarbarjääri (vt lõik 4.6).

#### Biotransformatsioon

Amoksitsilliin eritub osaliselt uriini inaktiivse penitsilliinhappena koguses, mis võrdub 10...25% esialgsest annusest. Klavulaanhape metaboliseerub ulatuslikult inimese organismis ning eritub uriini ja väljaheite kaudu ning väljahingatavas õhus süsinikdioksiidina.

#### Eritumine

Amoksitsilliin elimineeritakse peamiselt neerude kaudu, klavulaanhape eritub nii renaalse- kui mitterenaalse mehhanismi kaudu.

Amoksitsilliin/klavulaanhappe keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel isikutel on ligikaudu üks tund ja keskmine kliirens ligikaudu 25 l/h. Ligikaudu 60 kuni 70% amoksitsilliinist ja 40 kuni 65% klavulaanhapest eritub muutumatul kujul uriiniga esimese kuue tunni jooksul pärast ühekordset amoksitsilliin/klavulaanhappe 250 mg/125 mg või 500 mg/125 mg tableti manustamist. Erinevad uuringud näitavad, et amoksitsilliinist eritub uriini kaudu 50...85% ja klavulaanhapest 27...60% esimese 24 tunni jooksul. Klavulaanhapest eritub suurim hulk esimese 2 tunni jooksul pärast manustamist.

Probenetsiidi samaaegne kasutamine aeglustab amoksitsilliini eritumist, kuid ei mõjuta klavulaanhappe eritumist neerude kaudu (vt lõik 4.5).

#### Vanus

Amoksitsilliini eliminatsiooni poolväärtusaeg lastel vanuses 3 kuud kuni 2 aastat ning vanematel lastel ja täiskasvanutel ei erine. Väga väikeste laste (sh enneaegsed imikud) puhul ei tohi esimesel elunädalal manustamise intervall ületada kahte annust ööpäevas renaalse eliminatsioonitee ebaküpsuse tõttu.

Eakatel patsientidel esineva neerufunktsiooni tõenäolise languse tõttu tuleb annust hoolikalt valida ja neerufunktsiooni jälgida.

#### Sugu

Pärast amoksitsilliin/klavulaanhappe suukaudset manustamist tervetele meestele ja naistele ei olnud sool olulist mõju amoksitsilliini või klavulaanhappe farmakokineetikale.

#### Neerukahjustus

Amoksitsilliin/klavulaanhappe kogukliirens seerumis väheneb proportsionaalselt neerufunktsiooni langusega. Ravimi kliirensi vähenemine on enam väljendunud amoksitsilliini kui klavulaanhappe puhul, kuna suurem osa amoksitsilliinist eritub renaalsel teel. Annused neerukahjustuse korral peavad seetõttu ära hoidma amoksitsilliini liigse kuhjumise, säilitades samal ajal klavulaanhappe piisava

sisalduse (vt lõik 4.2).

#### Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide puhul tuleb ravimit annustada ettevaatlikult ning jälgida regulaarselt maksafunktsiooni.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Amoksisilliin/klavulaanhappega koertel läbi viidud kroonilise toksilisuse uuringud näitavad maoärritust ja oksendamist ning keele värvuse muutust.

Amoksisilliin/klavulaanhappega või selle komponentidega ei ole kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Kolloidne ränidioksiid

Magneesiumstearaat (E470b)

Natriumtärklisglükolaat (Tüüp A)

#### Tableti kate

Hüpromelloos (E464)

Makrogool 400

Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Tabletid on pakendatud Alu/Alu blisterpakendisse ja Al/ Al ribadesse pappkarbis.

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis 875/125 mg tabletid on saadaval blistrites, mis sisaldavad 4/5/6/7/8/10/12/14/15/16/20/21/25/30/35/40/50/100/500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Group PTC ehf.,  
Reykjavíkurvegi 76-78,  
220 Hafnarfjörður,  
Island

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

864515

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.03.2015  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.06.2018

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuni 2018